

- For more records, click the Records link at page end.
- To change the format of selected records, select format and click Display Selected.
- To print/save clean copies of selected records from browser click Print/Save Selected.
- To have records sent as hardcopy or via email, click Send Results.

✓ Select All

✗ Clear Selections

Print/Save Selected

Send Results

Display Selected

Format

Free

1. 3/5/1 DIALOG(R)File 352:Derwent WPI (c) 2005 Thomson Derwent. All rts. reserv.

010499573

WPI Acc No: 1995-400894/199551

XRAM Acc No: C95-171830

Slow release antitumour prepn - comprises collagen copolymer
hydrogen contg camptothecin deriv

Patent Assignee: DAIICHI PHARM CO LTD (DAUC); YAKULT HONSHA KK (HONS)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

| Patent No | Kind | Date | Applicat No | Kind | Date | Week |
|------------|------|----------|-------------|------|----------|----------|
| JP 7277981 | A | 19951024 | JP 94107359 | A | 19940412 | 199551 B |

Priority Applications (No Type Date): JP 94107359 A 19940412

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

JP 7277981 A 8 A61K-031/47

Abstract (Basic): JP 7277981 A

A gradually releasing antitumour preparation comprises a collagen
copolymer hydrogel contg. a camptothecin deriv. included in a
collagen/2-hydroxyethyl methacrylate copolymer.

Collagen is atelocollagen obtd. by treating collagen with protease
to remove telopeptide portions present at both terminals. Camptothecin
deriv. is 7-ethylcamptothecin, 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin or
7-ethyl-10-piperidinopiperidinocarbonyloxycamptothecin.

ADVANTAGE - When the preparation is subcutaneously administered,
the camptothecin derivs. is gradually released in blood and the drug
concn. in blood is maintained over a long time.

In an example, to a 2% atelocollagen in 1mM HCl (0.25ml) were added
an aq. 7-ethyl-10-piperidinopiperidinocarbonyloxycamptothecin (25 mg/ml,
0.9ml) and 2-hydroxyethyl methacrylate (1.00ml) and the mixt. was
stirred and added with ethylene glycol (0.25ml), 6% aq. ammonium
persulphate (0.25ml) and 12% aq. Na2S2O5 (0.25ml) and reacted at 37
deg. for 3 hr. to give a collagen copolymer hydrogel (drug content:
8mg/ml).

Dwg. 0/0

Title Terms: SLOW; RELEASE; ANTITUMOUR; PREPARATION; COMPRISE; COLLAGEN;
COPOLYMER; HYDROGEN; CONTAIN; CAMPTOTHECIN; DERIVATIVE

Derwent Class: A96; B02

International Patent Class (Main): A61K-031/47

International Patent Class (Additional): A61K-009/52; A61K-035/78;

A61K-047/32; A61K-047/42; C07D-491/22

File Segment: CPI

Derwent WPI (Dialog® File 352): (c) 2005 Thomson Derwent. All rights reserved.

✓ Select All

✗ Clear Selections

Print/Save Selected

Send Results

Display Selected

Format

Free

© 2005 Dialog, a Thomson business

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-277981

(43) 公開日 平成7年(1995)10月24日

| (51) Int.Cl. ⁸ | 識別記号 | 序内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
|---------------------------|------|---------|-----|--------|
| A 6 1 K 31/47 | ADU | | | |
| 9/52 | A | | | |
| 47/32 | B | | | |
| 47/42 | B | | | |
| // A 6 1 K 35/78 | C | 8217-4C | | |

審査請求 未請求 請求項の数 3 書面 (全 8 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平6-107359

(22) 出願日 平成6年(1994)4月12日

特許法第30条第1項適用申請有り 平成6年2月20日、
日本病院薬学会発行の「病院薬学 Vol. 20 No. 1」に発表

(71) 出願人 000006884

株式会社ヤクルト本社

東京都港区東新橋1丁目1番19号

(71) 出願人 000002831

第一製薬株式会社

東京都中央区日本橋3丁目14番10号

(72) 発明者 黒野 幸久

愛知県名古屋市昭和区御器所1-11-2

(72) 発明者 上村 邦夫

静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 清和寮内

(72) 発明者 池田 憲

愛知県名古屋市緑区ほら貝1-284

(74) 代理人 弁理士 川上 宜男

(54) 【発明の名称】 徐放性抗腫瘍製剤

(57) 【要約】

【構成】 カンプトテシン誘導体をコラーゲンと2-ヒドロキシエチル・メタクリレートとのコ・ポリマーからなる担体に含有せしめコラーゲン・コ・ポリマーヒドロゲルとした徐放性抗腫瘍製剤。

【効果】 カンプトテシン誘導体が徐々に血中に放出され、長期にわたり血中濃度が維持される。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 カンプトテシン誘導体を、コラーゲンと2-ヒドロキシエチル・メタクリレートとのコ・ポリマーからなる担体に含有させコラーゲン・コ・ポリマーヒドロゲルとしたことを特徴とする、徐放性抗腫瘍製剤。

【請求項2】 前記カンプトテシン誘導体が、7-エチルカンブトテシン、7-エチル-10-ヒドロキシカンブトテシン、または7-エチル-10-ピペリジノピペリジノカルボニルオキシカンブトテシンである、請求項1記載の徐放性抗腫瘍製剤。

【請求項3】 コラーゲンが、コラーゲンを蛋白分解酵素により処理して、両末端に存在するテロペプチド部分を消化除去して得られるアテロコラーゲンである、請求項1または請求項2記載の徐放性抗腫瘍製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【技術分野】 本発明は、医薬として有用なカンブトテシン誘導体の徐放性抗腫瘍製剤に関し、さらに詳しくは、カンブトテシン誘導体を、コラーゲンと2-ヒドロキシエチル・メタクリレートとのコ・ポリマーからなる、担体に含有させたことを特徴とする、徐放性抗腫瘍製剤に関するものである。

【0002】

【背景技術】 カンプトテシン (camptothecin, CPT) は、中国原産の喜樹 (Camptotheca acuminata) の葉や樹皮などに含有されるアルカロイドであり、またCPTの半合成誘導体である7-エチル-10-ピペリジノピペリジノカルボニルオキシカンブトテシン (CPT-11、特公平3-4077号公報参照) はCPTの高い抗腫瘍活性を維持し、かつ毒性の軽減が図られている。CPT-11は、生体内で代謝されて、これもCPTの半合成誘導体である7-エチル-10-ヒドロキシカンブトテシン (SN-38、特公昭62-47193号公報参照) となり活性が現れる。

【0003】 即ち、CPT-11はSN-38のプロドラッグ (prodrug) である。CPT-11とSN-38の抗腫瘍作用機構については、文献に詳細に記載されている (Kanedaら, Cancer Res., 50, 1715 (1990)、Nagataら, J. Aichi Med. Univ. Assoc., 15, 683 (1987)、Tricoliら, Exp. Cell. Res., 158, 1 (1985)、Nagataら, Cancer Treatment Reports, 71, 341 (1987) 参照)。カンブトテシン、7-エチルカンブトテシン、7-エチル-10-ヒドロキシカンブトテシン、CPT-11で代表される、カンブトテシン誘導体群は、いずれも、強い抗腫瘍活性を有することが知られており、これらカンブトテシン誘導体の製剤化に関する検討はこれまでに種々なされ

ている、しかしながら、徐放性の製剤に関する報告例はない。

【0004】 薬物をマトリックス中に閉じ込めたものを組織内に埋め込み放出制御を行うシステムは生体に不活性な広範な材料の利用を中心に数多く研究されている。天然高分子であるコラーゲンは生体適合性に優れ、医用高分子として様々な用途への応用が試みられており、中でも酵素処理で溶解精製されたコラーゲン (アテロコラーゲン) は抗原性が殆どないといわれている。また、このコラーゲンは生体適合性を示し、しかも分解吸収性であること等の性質を持っている。種々のヒドロゲルも医療材料として利用する試みが盛んに行われているが、その中でも2-ヒドロキシエチル・メタクリレート (HEMA) のポリマーは人工皮膚、ソフトコンタクトレンズ等最も広く応用されている化合物の一つである。その特徴は柔らかくて組織に損傷を与えず、高い含水率により生体適合性を示すことである。

【0005】

【発明の開示】 本発明者らは、コラーゲンとHEMAとのコ・ポリマーの薬物担体素材としての可能性に着目し、これをカンブトテシン誘導体の徐放性の製剤への応用について検討を試みた。その結果、コラーゲンとHEMAとのコ・ポリマーを担体素材とした、カンブトテシン誘導体の製剤が、動物実験において優れた徐放性効果を示すことを確認し本発明を完成するに到った。本発明は、カンブトテシン誘導体を、コラーゲンと2-ヒドロキシエチル・メタクリレートとのコ・ポリマーからなる担体に含有させたことを特徴とする徐放性抗腫瘍製剤を提供するものであり、更に本発明は、上記コラーゲンとして、コラーゲンの蛋白分解酵素による処理により、両末端に存在するテロペプチド部分が消化除去されたアテロコラーゲンをを用いたことを特徴とする徐放性抗腫瘍製剤を提供するものである。

【0006】 以下に、本発明を詳細に説明する。本発明で利用できるカンブトテシン誘導体としては、天然由来のカンプトテシン誘導体 (10-ヒドロキシカンブトテシン、11-ヒドロキシカンブトテシン、9-メトキシカンブトテシン、10-メトキシカンブトテシン、11-メトキシカンブトテシン等) などが挙げられる。また、全合成法で得られたカンブトテシン誘導体 (特開平1-186892号および特開平1-279891号公報参照) なども挙げられる。また、天然のカンプトテシン等を原料に用いて化学修飾して得られる、半合成法によるカンブトテシン誘導体等も挙げられる。半合成法によるカンブトテシン誘導体としては、7-ヒドロキシメチル体およびその誘導体 (特公昭62-42911号および特公昭62-42913号公報参照)、7-アルデヒド体およびその誘導体 (特公昭62-47191号、特公昭62-47192号および特公昭62-47189号公報参照)、7-エチルカンブトテシンなどの7-

アルキル体(特公昭62-42914号公報参照)、7-カルボン酸誘導体(特開昭58-154582号公報参照)、5-ヒドロキシ体およびその誘導体(特公昭62-42912号、特開昭56-12394号および特公昭63-6072号公報参照)、カンプトテシンのA環9、10、11、12位にニトロ基、アミノ基、ハロゲン基などの種々の置換基を有する誘導体(特公昭62-47193号、特公昭63-6070号、特公平3-10630号、特公平3-12070号および特公平4-34999号公報参照)が挙げられる。さらに、カンプトテシン誘導体を水溶性型のプロドラッグとした誘導体群、たとえば、A環にアミノカルボニルオキシ基を有するもの(特公平3-68007号公報参照)、A環のヒドロキシル基でリン酸エステル、硫酸エステル、グリコシドとしたもの(特公平5-69112号、特開昭62-195384号および特開昭63-238098号公報参照)また、20位水酸基に各種可溶化基を結合させたもの(特公平5-69111号および特開平1-249777号公報参照)、E環ラクトン環開環型の可溶化誘導体(特開平1-131179号公報参照)等が挙げられる。

【0007】後述する実施例では、水溶性の誘導体として、現在臨床開発が行われているCPT-11(7-エチル-10-ベビリジノベビリジノカルボニルオキシカンプトテシン)、およびこのものの活性の本体であると考えられている誘導体でナトリウム塩型で可溶化するSN-38(7-エチル-10-ヒドロキシカンプトテシン)を用いている。本発明で利用するコラーゲンとしては、材料的にはとくに制限はない。通常、市販されているもので、安全性の点で問題のないものが使用され、特に、動物由来のコラーゲンをペプシンで処理し、末端のテロペプチド部分を除去し、より抗原性を低下させたアテロコラーゲンは好ましいものである。

【0008】本発明の徐放性抗腫瘍剤としてのコラーゲン・コ・ポリマーヒドロゲルの製造は、Jeyanthiらの方法(Biomaterials, 11, 238(1990), J. Bioactive and Compatible Polymers, 5, 194(1990), J. Pharm. Pharmacol, 43, 60(1991)参照)に従って行うことができる。例えば、コラーゲンとしてのアテロコラーゲンの水溶液(例えば塩酸溶液)と、カンプトテシン誘導体の水溶液(水不溶なものについては、ナトリウム塩などにして可溶化する)とHEMAの水溶液とを混合し、これに、溶媒としてのエチレングリコール、架橋剤としての過硫酸アンモニウム/二亜硫酸ナトリウムを加えて加熱重合反応することによりゼリー状の製剤として得られる。本発明の徐放性抗腫瘍剤は、安全性も高く、投与、例えば、皮下投与したときに、有効成分を徐々に血中に放出し、結果として、長時間の薬剤の血中濃度維持

を可能とする。次に、実施例を掲げて、本発明をさらに詳細に説明する。

【0009】

【実施例】

1. 徐放性抗腫瘍剤の製造

アテロコラーゲン(高研社製 lot KO-0030-01)は購入したものを精製することなく用いた。CPT-11(lot k003)およびSN-38(lot 100904R)は特公平3-4077号公報および特公昭62-47194号公報に開示された方法で製造したものを使用した。その他の試薬はすべて市販品特級のものをを使用した。まず2%アテロコラーゲン溶液を1mM塩酸溶液で調製する。このもの(0.25ml)に、CPT-11の水溶液(25mg/ml, 0.9ml)またはSN-38のナトリウム塩の水溶液(25mg/ml, 0.94ml)と、HEMA(1.00ml)を添加し、よく混合した。次に、これに溶媒としてエチレングリコール(0.25ml)、架橋剤として6%過硫酸アンモニウム($(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$)水溶液(0.25ml)と12%二亜硫酸ナトリウム($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$)水溶液(0.25ml)とを加え、37℃で3時間加熱重合を行い、徐放性抗腫瘍剤としての薬物含有コラーゲン・コ・ポリマーヒドロゲル(薬物含量; 8mg/ml)を調製した。これをpH7.0トリス塩酸緩衝液で洗浄後、蒸留水で洗い薬物含量が6.85mg/mlとなったものを使用まで4℃で保存した。

また、薬物水溶液の代わりに蒸留水のみを用いて製造したものも同様にして調製し、比較対照としての偽薬コラーゲン・コ・ポリマーヒドロゲルとした。

【0010】2. コラーゲン含量とコラーゲン・コ・ポリマーヒドロゲルの含水率の関係及び薬物放出挙動

本実験は、in vitroにおいて、コラーゲン・コ・ポリマーヒドロゲルの含水率と薬物の放出挙動について調べたものである。コラーゲン含量が1%から10%までのコラーゲン・コ・ポリマーヒドロゲルを調製し(コラーゲン含量は元素分析値により算出した)、それぞれの含水率(Q)を測定した。すなわち、200ml蒸留水中にこれらのヒドロゲルを浸し、時間毎に重量を測定し、定常状態になるまで続けた(この時の重量 W_1)。このヒドロゲルを120℃の乾燥機中に8時間において、含有される水分を完全に除いてからの重量(W_2)を求め、式(1)により含水率Qを計算した。

$$Q = 100 \times (W_1 - W_2) / W_2 \quad (1)$$

上記(1)式において、 W_1 は膨潤後の重量、 W_2 は乾燥後の重量である。その結果を表1に示す。

【0011】

【表1】

表 1

| コラーゲン・コ・ポリマーヒドロゲルの水分含量 | | | | |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|
| コラーゲン含量 (%) | 1 | 2 | 5 | 10 |
| 水分含量 (%) | 68.12 | 56.49 | 46.52 | 42.83 |

【0012】一般にヒドロゲルの含水率は35%から90%の範囲であり、この高含水率のために優れた生体適合性を示す。コラーゲンの含有率を増加させるにつれてコラーゲン・コ・ポリマーヒドロゲルの含水率は減少した。コラーゲンは薬物担体素材として優れた多くの性質をもっており、しかもHEMAの細胞粘着性が低いという欠点を補うことができる。しかしながら高濃度のコラーゲンを生体内に植え込んだ場合には、組織内石灰沈着 (calcification) の発生が問題となる。従ってコラーゲン含有率をどの程度にするかは重要な問題である。

【0013】Cifkovaらは、コラーゲンの含有率が10%以下のものならば、ラット体内に6か月間組織内石灰沈着は起こらなかったと報告している。そこでコラーゲンの含有率が10%のコラーゲン・コ・ポリマーヒドロゲルでは高い含水率を維持することから、これを以下の実験に用いることにした。CPT-11及びSN-38は水溶液で強い蛍光を示す物質であり、定量は蛍光分析によりおこなった。定量に用いた励起波長 (Ex, nm) および蛍光波長 (Em, nm) は次の通りである。

【0014】CPT-11; Ex. 368 nm, Em. 433 nm, SN-38; Ex. 385 nm, Em. 530 nm

薬物の放出試験にはジャケットピーカーを用い、200mlリン酸緩衝液 (pH7.4) 中で回転速度60rpm、温度は37℃で行った。測定時間毎に3mlずつ採取し、代わりに同量の新しい緩衝液を加えた。放出した薬物の量は蛍光強度を測定することにより求めた。蛍光光度計にはShimadzu RF-520型を用いた。その測定結果を図1に示す。

【0015】図1から明らかとなり、両者ともほぼ一定の速度で放出され、一週間にわたって継続した。この様なパターンを示すのはコラーゲン・コ・ポリマーヒドロゲルに架橋処理をしたことにより、薬物が網目構造中に強く取り込まれたためと考えられ、CPT-11及びSN-38の両者の構造の違いによる取り込まれ方の差はないと考えられた。一般にHEMA含有率の高いコ・ポリマーとなったヒドロゲルでは薬物放出の初期に、急激放出 (burst) 効果がみられるが、今回調製したコラーゲン・コ・ポリマーヒドロゲルではそのような放出は確認されなかった。この様に薬物の放出が初期から一定して徐放性を示している。これは、本発明のコラーゲン・コ・ポリマーヒドロゲルの薬物送達システム (DDS) としての有効性を示すものである。

【0016】3. 薬物の血中濃度変化

本実験は、in vivo (マウス) において薬物投与後のSN-38の血漿中濃度を測定したものである。本実験においては、前述実施例により調製した、本発明に係る徐放性抗腫瘍剤としての薬物含有コラーゲン・コ・ポリマーヒドロゲル及び比較対照としての薬物 (CPT-11及びSN-38) 水溶液が用いられた。マウス血中ではCPT-11からSN-38への代謝酵素活性が強く、投与されたCPT-11は速やかにSN-38へ代謝されることが知られているので、CPT-11投与群についてもSN-38の血漿中濃度を測定して指標とした。

【0017】実験に用いたマウスは、SPFマウスの、雌のICR4週齢を購入し、飼育後6週齢となったものである。血漿中の薬物濃度の測定に用いる試料の前処理は、SEP-PAKライトカラム (Waters 社製, lot 23501) を用いて行った。採血を行った後直ちに遠心分離し、血漿を0.1N塩酸で10倍希釈してSEP-PAKライトカラムを通し、カラム内に薬物を保持させた。その後3mlの水で洗浄し、次いで2mlのメタノールで薬物を溶出させた。回収率は約70%であった。薬物濃度の測定にはHPLCを用いた。HPLC測定条件:

カラム; Shimadzu Cosmosil C₁₈ (4.6φ×150mm)、移動相; CH₃CN:H₂O=1:4、流速; 1.0ml/min、温度; 25℃、

蛍光検出器; Shimadzu RF-535、

励起波長; 380nm、蛍光波長; 540nm、

薬物投与後のCPT-11およびSN-38の血漿中濃度を測定した結果を図2と図3に示した。

【0018】CPT-11水溶液 (50mg/mouse) を皮下投与した場合 (図2)、SN-38の血漿中濃度は投与後4時間まで減少した後、数時間ほぼ一定となり、再び減少して投与24時間後には検出限界 (0.01μg/ml) 以下となった。これに対してSN-38水溶液を投与した場合 (図3)、体内からの消失が速かった。この消失挙動の違いの理由は、CPT-11の水溶液を投与した場合には代謝されなかった未変化のCPT-11が体内に残留するので、これがSN-38の排泄を飽和あるいは阻害するものと推測される。

【0019】これらの薬物水溶液を直接投与した場合と比較して、本発明のコラーゲン・コ・ポリマーヒドロゲルを投与した群では、SN-38の場合、血漿中濃度が高濃度に維持され、投与後5日経過しても検出可能であった。またCPT-11含有コラーゲン・コ・ポリマーヒドロゲル投与群の場合、さらに、SN-38の血漿中濃度が高い傾向がみられた。

【0020】一方で、コラーゲン・コ・ポリマーヒドロゲル投与群の方が水溶液投与群に比べて最高血漿中濃度

が抑制されることも示された。このようにコラーゲン・コ・ポリマーヒドロゲルと薬物水溶液を投与した場合とで血漿中濃度に差がみられるのは、2. で確認されたようにコラーゲン・コ・ポリマーヒドロゲルを投与した場合には、薬物が徐々に放出されることによるためと考えられる。またCPT-11含有コラーゲン・コ・ポリマーヒドロゲル投与群の場合、さらに、SN-38の血漿中濃度が高くなるのは、先に述べたように未変化のCPT-11が体内に存在するためと思われる。以上のように、2. の結果から期待された通り *in vivo* でも薬物の放出に徐放性の効果が認められた。

【4021】4. 徐放性製剤の抗腫瘍効果

本実験は、抗腫瘍効果を評価する目的で、Ehrlich細胞を鼠蹊部に接種した固形担癌マウスを使って、本発明の徐放性抗腫瘍製剤の皮下投与後の換算腫瘍重量及び生存期間を測定したものである。この方法は腫瘍の長径と短径のみを測定すればよいという長所を持つ。但し同一人によって計測される必要がある。さらにこの方法

$$RW (mg) = a^2 b / 2$$

式において、a (mm) は腫瘍の短径、b (mm) は腫瘍の長径である。さらに式 (3) で表される腫瘍増殖阻

$$I. R. (\%) = 1 - (A. T. A.) / (A. T. C.) \quad (3)$$

I. R. = 腫瘍増殖抑制率

A. T. A. = 投薬群の平均腫瘍重量

A. T. C. = 対照群の平均腫瘍重量

表 2

CPT-11含有コラーゲン・コ・ポリマーヒドロゲルの腫瘍増殖阻止率

| 皮下投与 後の日数 | 対照群平均 腫瘍重量(g) | 偽薬コラーゲン・コ・ ポリマーヒドロゲル 平均腫瘍重量(g) | 阻止率 (%) | CPT-11水溶液 平均腫瘍重量(g) | 阻止率 (%) | CPT-11含有コラーゲン・ コ・ポリマーヒドロゲル 平均腫瘍重量(g) | 阻止率 (%) |
|--------------|------------------|--------------------------------------|------------|------------------------|------------|--|------------|
| 14 | 0.81±0.48 | 0.84±0.55 | | 0.59±0.29 | 27.2 | 0.39±0.27* | 51.9* |
| 21 | 4.25±1.55 | 3.88±0.62 | 8.7 | 3.01±1.06 | 29.2 | 1.76±1.42* | 58.8* |
| 28 | 6.51±2.23 | 5.04±1.33 | 7.2 | 4.66±1.44 | 28.4 | 3.12±2.44* | 52.1* |

*危険率0.05以下で有意差あり。

【0026】

【表3】

表 3

SN-38含有コラーゲン・コ・ポリマーヒドロゲルの腫瘍増殖阻止率

| 皮下投与 後の日数 | 対照群平均 腫瘍重量(g) | 偽薬コラーゲン・コ・ ポリマーヒドロゲル 平均腫瘍重量(g) | 阻止率 (%) | SN-38水溶液 平均腫瘍重量(g) | 阻止率 (%) | SN-38含有コラーゲン・ コ・ポリマーヒドロゲル 平均腫瘍重量(g) | 阻止率 (%) |
|--------------|------------------|--------------------------------------|------------|-----------------------|------------|---|------------|
| 14 | 0.75±0.55 | 0.67±0.53 | 10.6 | 0.54±0.37 | 28.0 | 0.42±0.48 | 44.0* |
| 21 | 4.43±1.34 | 3.93±2.30 | 11.3 | 3.38±0.94 | 23.7 | 2.43±1.24* | 45.1* |
| 28 | 7.11±1.61 | 6.60±1.98 | 7.2 | 5.61±1.28 | 21.1 | 3.51±2.17* | 50.6* |

*危険率0.05以下で有意差あり。

【0027】I. R. を比較するとCPT-11含有コ

は実験動物を解剖する必要がないので経過観察をすることができ、換算腫瘍重量と実測腫瘍重量との間には高い相関が認められている。Ehrlich細胞の維持はマウスの腹腔内に継代移植することにより行った。

【0022】マウス腹腔から採取した腹水中の細胞数を、光学顕微鏡下で血球計数盤を用いて求めた。次いで生理食塩水で 4×10^7 cell/mlに希釈し、これを0.1mlずつ鼠蹊部に皮下投与した。一日後、偽薬コラーゲン・コ・ポリマーヒドロゲル、薬物水溶液及び本発明の徐放性抗腫瘍製剤としての薬物含有コラーゲン・コ・ポリマーヒドロゲルをそれぞれの群に皮下投与した。薬物投与量はそれぞれSN-38に換算して50mg/kgとなるようにした。マウス皮下に移植された腫瘍は境界明瞭な腫瘍を形成し、腫瘍の計測及び観察は容易であった。腫瘍の計測はノギスを用いてその短径と長径を測定することにより行い、換算腫瘍重量(RW)を、式(2)で表した。

【0023】

止率(I. R.)を求め、各群の比較を行った。

【0024】

その結果を表2と表3に示した。

【0025】

【表2】

50~60%、SN-38含有コラーゲン・コ・ポリマーヒドロゲル投与群(表3)では40~50%を示し、対照群との間に有為な差がみられた。また薬物水溶液投与群と比較しても、薬物含有コラーゲン・コ・ポリマーヒドロゲル群では、より優れた腫瘍増殖抑制効果が示された。これは3.で述べたように薬物水溶液を投与した場合は速やかに排泄されるのに対し、薬物含有コラーゲン・コ・ポリマーヒドロゲルでは徐々に放出された薬物が血中に維持された結果、長時間にわたって薬効が発現するためと考えられる。

【0028】(延命効果)また薬物投与後の対照群(5匹)、偽薬コラーゲン・コ・ポリマーヒドロゲル投与群

(5匹)、薬物水溶液投与群(10匹または9匹)のそれぞれの体重の変化及び生存期間を観察した。各々の群の平均生存期間から生存期間延長率(T/C)を求め比較を行った。

$$\text{【0029】 } T/C(\%) = 100 \times (A. S. A.) / (A. S. C.)$$

T/C=生存期間延長率

A. S. A. =投薬群の平均生存期間延長日数

A. S. C. =対照群の平均生存期間延長日数

10 結果を表4と表5に示した。

【0030】

【表4】

表 4

マウス・エーリッヒ腫瘍に対する延命効果(CPT-11)

| 投与サンプル | 平均生存日数 | T/C(%) | 治癒例 |
|---------------------------|------------|--------|------|
| 対照群 | 34.2±4.4 | 100.0 | 0/5 |
| 偽薬コラーゲン・コ・ポリマーヒドロゲル | 37.2±2.4 | 108.8 | 0/5 |
| CPT-11水溶液 | 41.0±5.6 | 119.9 | 0/6 |
| CPT-11含有コラーゲン・コ・ポリマーヒドロゲル | 51.2±11.5* | 149.7* | 1/10 |

*危険率0.01以下で有意差あり。

【0031】

【表5】

表 5

マウス・エーリッヒ腫瘍に対する延命効果(SN-38)

| 投与サンプル | 平均生存日数 | T/C(%) | 治癒例 |
|--------------------------|------------|--------|-----|
| 対照群 | 30.0±3.2 | 100.0 | 0/5 |
| 偽薬コラーゲン・コ・ポリマーヒドロゲル | 30.2±2.6 | 100.7 | 0/5 |
| SN-38水溶液 | 33.5±3.6 | 111.7 | 0/6 |
| SN-38含有コラーゲン・コ・ポリマーヒドロゲル | 46.3±14.7* | 159.5* | 1/9 |

*危険率0.05以下で有意差あり。

【0032】偽薬コラーゲン・コ・ポリマーヒドロゲル投与では延命効果は全く見られなかった。また両薬物とも薬物水溶液を投与した場合は延命効果が観察された。これに対して薬物含有コラーゲン・コ・ポリマーヒドロゲルを投与した場合、その効果は著しく増大し、150%まで上昇した。更にCPT-11、SN-38各々一例ずつ完治例がみられた。これは3.で述べたように、長期にわたって有効血中濃度が維持された結果と考えられる。またI. R. で判定した治療効果が、最終的な目標である延命効果につながる事が示された。Ehrlich腫瘍細胞を接種して1日後、5日後、9日後に100mg/kgずつ計300mg/kgのCPT-11水溶液を投与した場合でもT/Cは130%しか得られず、最長生存率は102日であり完治例はなかった。これと比較すると、薬物含有コラーゲン・コ・ポリマーヒ

ドロゲルでは少ない投与量でより高い効果が得られることが示された。薬物の投与量を減少できることはその毒性を軽減することにつながるため、より安全に投与することが可能になる。また薬物含有コラーゲン・コ・ポリマーヒドロゲル投与による完治例では、対照群と比較して体重減少等の異常は認められなかった。

【0033】

【発明の効果】本発明に係る徐放性抗腫瘍製剤は、皮下投与した際、含有する薬剤としてのカンプトテシン誘導体を徐々に血中に放出し、従って、長期にわたって、血中の薬剤濃度を維持することができる。また、その結果として、薬剤の直接投与と比較して、より少ない量でのより高い腫瘍抑制効果が得られる。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の実施例における製剤についてCPT-

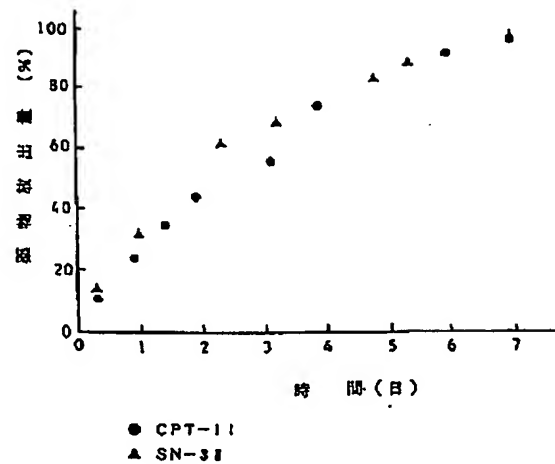
11およびSN-38の放出試験の結果を示した図である。

【図2】本発明の実施例における製剤についてCPT-11の投与後の血漿中濃度の経過の測定結果を示す図で

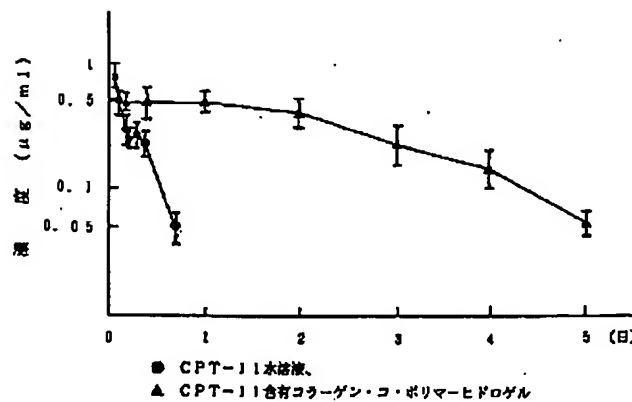
ある。

【図3】本発明の実施例における製剤についてSN-38の投与後の血漿中濃度の経過の測定結果を示す図である。

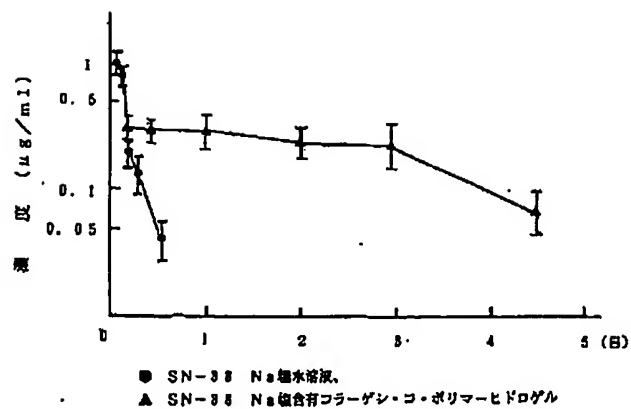
【図1】



【図2】



【図3】



フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁵
C 07 D 491/22

識別記号 序内整理番号
7019-4C

F I

技術表示箇所